

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. März 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/21148 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**,
7/42, 9/00, A61P 17/16, 17/00

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/08067**

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. August 2000 (18.08.2000)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
199 45 484.1 22. September 1999 (22.09.1999) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **KOLB-BACHOFEN, Victoria** [DE/DE]; Kon-
rad Hagius Str. 7, 40593 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRÖNCKE,**
Klaus-Dietrich [DE/DE]; Oberer Hang 15, 40699
Erkrath (DE). **KUHN, Annegret** [DE/DE]; Breul 28,
48143 Münster (DE).

(74) Anwalt: **SIECKMANN, Ralf**; Schumannstrasse 97-99,
40237 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent** (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), **OAPI-Patent**
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **NO-LIBERATING TOPICALLY APPLICABLE COMPOSITION AS BIOLOGICAL AGENT, PRODUCTION AND
UTILIZATION THEREOF AS DERMATOLOGICAL AND/OR COSMETIC PRODUCT**

(54) Bezeichnung: **NO-FREISETZENDE TOPISCH APPLIZIERBARE ZUSAMMENSETZUNG ALS BIOLOGISCHES MIT-
TEL, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS DERMATIKA UND/ODER KOSMETIKA**

(57) Abstract: The invention relates to a composition containing at least one NO-liberating compound for use as a topically ad-
ministered agent which is biologically active at the site of application. Said composition does not contain L-arginine, salts and
derivatives thereof, and also NO-polyethylenimine cellulose used in the field of pharmacy and / or cosmetics. Said invention relates
to the application of a composition containing at least one pharmacologically compatible NO-liberating compound for therapy and
prophylaxis of skin damage produced by electromagnetic radiation having a wavelength between 1mm to 100 nm, preferably 400
nm - 200 nm, or photodermatoses or hyperproliferative dermatoses. Said invention also relates to a method for cosmetic treatment to
protect the skin from damage by ultraviolet light, whereby prior to or during irradiation an active amount of a cosmetic composition
of the aforementioned type containing at least one NO-liberating compound is applied to the surface of the skin.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung
zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit biologischer Wirkung am Ort der Applikation, ausgenommen L-Arginin,
seine Salze und seine Derivate, weiter ausgenommen NO-Polyethylenimincellulose in der Pharmazie und / oder Kosmetik, die
Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur
Behandlung und Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von 1mm bis 100 nm, vorzugsweise 400 nm
- 200 nm, hervorgerufenen Hautschäden oder Lichtdermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen und schließlich ein Verfahren
zur kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden, wobei man vor oder
während der Bestrahlung eine wirksame Menge wenigstens einer NO-freisetzenden Verbindung enthaltenden kosmetischen Zusam-
mensetzung vorgenannter Art mit der Hautoberfläche kontaktiert.

WO 01/21148 A1

NO-freisetzende topisch applizierbare Zusammensetzung als biologisches Mittel, deren Herstellung und deren Verwendung als Dermatika und/oder Kosmetika

Die vorliegende Erfindung betrifft topisch verabreichbare NO-freisetzende Zusammensetzungen, deren Herstellung und deren Verwendung als Pharmazeutika und/oder Kosmetika.

Stickstoffmonoxid (NO), das in der Biochemie auch als Endothelium-derived Relaxing Factor bekannt, weist gemäß Römpp Lexikon Naturstoffe 1997, S. 616 *in vivo* eine Reihe von physiologischen Funktionen bei der Wirkung auf den menschlichen Körper auf, denn es regelt den Blutdruck, die Hemmung der Blutplättchenaggregation, die Wundheilung, die neuronale Signalübertragung, die Inaktivierung von Bakterien, Parasiten und Tumorzellen. Andererseits werden toxische Konzentrationen von NO für eine Reihe von Krankheiten mitverantwortlich gemacht, z.B. septischer Schock, Schlaganfall, Arthritis, Migräne und chronische Entzündungen.

Es ist aus Römpp Chemie Lexikon, 10. Auflage, 1998, S. 835, bekannt, daß anorganische NO-freisetzende Mittel, beispielsweise das Salz Natriumnitrit in wäßrigem Medium an der Luft nicht nur oxidationsempfindlich und giftig ist,

sondern auch bei längerem Hautkontakt zu Hautreizungen führt. Andere Salze, wie das anorganische Natriumnitroprussiat, werden gemäß Römpf, ebenda, S. 2927 zwar in der Pharmazie als Vasodilator eingesetzt z.B. als Niprus®, allerdings nur parenteral.

Die WO 99/13137 betrifft die Verabreichung von L-Arginin, seiner Salze und Derivate auf bestimmten Oberflächen der Haut, wobei zunächst auf die Haut eine Substanz aufgebracht wird, die eine effektive Menge einer Substanz aufbringt, wobei diese Menge eine biophysikalische Fremdung für die Substanz erzeugt, wodurch die Substanz aus dem Vehikel in die Haut übertritt und von der Haut absorbiert wird. Die dort beschriebene Verabreichung des Substrats für die endogene NO-Bildung dient sowohl der Durchblutungsförderung bei der Erwärmung kalten Gewebes, der Behandlung von Impotenz, der Förderung von Haarwuchs, der Wundheilung von oberflächlichen Gliedergeschwüren und schließlich der Schmerzlinderung.

Die WO 96/13164 beschreibt ein Verfahren zur beschleunigten Heilung von Hautwunden durch topische Aufbringung eines wasserunlöslichen NO-Polymeraddukts, welches therapeutische Dosen von Stickstoffmonoxid in einer wässrigen Umgebung auf die Oberfläche der Wunde abgibt. Neben diesem wundheilenden Effekt durch Stickstoffmonoxid gibt es in diesem Stand der Technik keine weitere Aussage, nur, daß es sich bei dem unlöslichen Stickstoffmonoxidpolymeraddukt um eine NO-Polyethylenimincellulose handelt.

Die CA 2 106 105 A1 betrifft eine Polymerzusammensetzung, eine entsprechende pharmazeutische Zubereitung durch welche NO freigesetzt werden kann als kardiovaskuläres Mittel.

Die DE 44 20 523 A1 betrifft gemäß Anspruch 1 die Verwendung NO-freisetzender Verbindungen zur Vorbeugung und Behandlung systemischer Entzündungen. Folglich ist der orale, rektale oder parenterale Applikationsort nicht der Wirkort, dieser wird vielmehr erst nach erfolgter Resorption erreicht. Damit wird der erfindungsgemäße topische Einsatz des Mittels lokal, bei dem der

Applikationsort gleich dem Wirkort ist, für kosmetische und spezielle medizinische Behandlungsmöglichkeiten weder offenbart noch nahegelegt.

Die WO 93/020806 A1 beschreibt den Einsatz NO-freisetzender Verbindungen für die systemische Behandlung von Tumorerkrankungen, die US 5 814 666, den Einsatz ggf. liposomenverkapselter NO-freisetzender Verbindungen zur systemischen Behandlung von durch Mikroorganismen verursachten Erkrankungen. Damit wird der erfindungsgemäße topische Einsatz des Mittel lokal, bei dem der Applikationsort gleich dem Wirkort ist, für kosmetische und spezielle medizinische Behandlungsmöglichkeiten von Psoriasis vulgaris und Erkrankungen aus dem ähnlichen Formenkreis der kutanen Hyperproliferation weder offenbart noch nahegelegt.

Der gesamte Stand der Technik gibt aber keine Veranlassung, NO-freisetzende Verbindungen lokal topisch auch zur Behandlung sowie zur Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von 1 mm bis 100 nm, vorzugsweise 400 nm bis 200 nm hervorgerufenen Hautschäden und Lichtdermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen wie Psoriasis und seborrhoische Dermatosen und ähnlichen Hyperproliferationsdermatosen ebenso einzusetzen, wie auch als kosmetisches Produkt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Mittel zur topischen Verabreichung, welches am Ort der Verabreichung wirkt, bereitzustellen, und ein ebensolches Mittel für eine prophylaktische und therapeutische Behandlung der vorgenannten Erkrankungen sowie als Kosmetikum bereitzustellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit eine Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares, am Ort der Verabreichung wirkendes Mittel mit biologischer Wirkung, wobei weiter als NO-freisetzende Verbindung L-Arginin, seine Salze und Derivate, sowie NO-Polyethylenimincellulose ausgenommen sind.

Diese Zusammensetzung enthält insbesondere wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch ver-

abreichbares Mittel mit pharmazeutischer Wirkung. In dieser pharmazeutischen Zusammensetzung sind 1 μ mol bis 200 mmol, vorzugsweise 10 μ mol bis 100 mmol der NO-freisetzenden Verbindung, bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung, enthalten.

Alternativ oder zusätzlich enthält diese Zusammensetzung wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit kosmetischer Wirkung. In dieser kosmetischen Zusammensetzung sind 1 μ mol bis 200 mmol, vorzugsweise 5 μ mol bis 100 mmol, der NO-freisetzenden Verbindung, bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung, enthalten.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei der in der Zusammensetzung enthaltenen NO-freisetzenden Verbindung um eine unter physiologischen Bedingungen, entweder spontan NO-freisetzende, biochemisch oder physikalisch NO-freisetzende Verbindung.

Vertreter für spontan NO-freisetzende Verbindungen sind z.B. S-Nitrosothiole wie das S-Nitroso-Thioglyzerin oder Verbindungen der Klasse der Diazeniumdiolate, Vertreter für eine biochemisch z.B. enzymatisch, NO-freisetzende Verbindung ist das Natriumnitroprussiat, ein Beispiel für physikalisch, also durch UV-Strahlen NO-freisetzende Verbindungen, ist z.B. ein Alkali- oder Erdalkalinitrit, wie das Natriumnitrit.

Eine andere bevorzugte Klassifikationsmöglichkeit für die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen eingesetzten NO-freisetzenden Verbindung kann so erfolgen, daß diese ausgewählt ist aus anorganischen und/oder organischen vorzugsweise in Wasser löslichen oder dispergierbaren Verbindungen, wobei die organischen Verbindungen ausgewählt sind aus der Klasse der S-Nitrosothiole sowie der Addukte von Stickstoffmonoxid mit einem Nucleophil, z.B. der Klasse der Diazeniumdiolate.

Unter anorganischen NO-freisetzenden Verbindungen versteht man einmal die Salze der salpetrigen Säure, also beispielsweise die Alkali- und Erdalkalisalze.

insbesondere Lithiumnitrit, Natriumnitrit, Kaliumnitrit, Magnesiumdinitrit, und Calciumdinitrit; weiter ist hierunter auch das Natriumnitroprussiat einzuordnen.

Unter organischen NO-freisetzenden Verbindungen versteht man solche, die ausgewählt sind aus der Klasse der S-Nitrosothiole, der Addukte von Stickstoffmonoxid mit einem Nucleophil (Diazeniumdiolate) sowie die entsprechenden Pro-drug-Systeme. Als S-Nitrosothiole sind beispielsweise S-Nitroso-Thioglyzerin, D-(S-Nitroso)-3-mercaptopmethylpropionyl)-L-prolin zu nennen, wobei S-Nitroso-Thioglyzerin bevorzugt ist. Bei den Addukten von Stickstoffmonoxid mit einem Nucleophil sind beispielsweise die in der US-A 5814666 genannten Addukte von NO mit Polysacchariden, die über primäre und sekundäre aliphatische Amine verknüpft sind, sowie S-Nitroso-N-acetylpenicillamin, S-nitroso-penicillamin und S-nitrosogluthathion.

Sofern die vorgenannten Zusammensetzungen als Kosmetika eingesetzt werden sollten, so können sie weiterhin 0,5 Gew.-% bis 20 Gew.-% Lichtschutzmittel für UV-A und/oder UV-B, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung enthalten, wobei das Lichtschutzmittel vorzugsweise ausgewählt ist aus der Klasse bestehend aus Benzylidencampferderivaten, Dibenzoylmethanderivaten, Benzotriazolderivaten, Triazinderivaten, p-Aminobenzoessäurederivaten, Zimtesterderivaten, Salicylsäurederivaten, Anthranilsäurederivaten, Urocaninsäurederivaten, Benzophenonderivaten und/oder Benzimidazolsulfonsäurederivaten.

Bezüglich der vorgenannten Lichtschutzmittel wird insbesondere verwiesen auf die nach der Kosmetikverordnung sowie die nach der EU-Richtlinie explizit zugelassenen UV-Filter sowie auf die zusammenfassenden Artikel betreffend UV-Adsorber in Sonnenkosmetika 1978 von D.H. Liem und L.T.H. Linderic, veröffentlicht im „International Journal of Cosmetic Science“ 1, Seite 341 bis 361 (1979) sowie auf die in der Europäischen Patentschrift 193 579 sowie die Europäischen Patentanmeldungen 0 860 165, EP-A 487 404 sowie EP-A 904 776.

Sofern erwünscht, können die vorgenannten Zusammensetzungen weiterhin noch künstliche Hautbräunungsmittel, beispielsweise auf Basis von

Dihydroxyaceton oder auch Pigmente oder Nanopigmente mit einer mittleren Primärkörnchengröße von zwischen 5 nm und 100 nm, vorzugsweise 10 nm bis 50 nm, auf Basis von Metalloxiden enthalten, beispielsweise auf Basis von Titanoxid, entweder amorph oder kristallisiert in Form von Rutil oder Anatas, Pigmenten des Eisens, des Zinks, des Zirkoniums oder des Cers, wie sie üblicherweise in Sonnenschutzmitteln zugefügt werden. Schließlich können als Nanopigmente auch noch Metaloxide Verwendung finden, wie sie in der EP-A 0 518 772 und EP-A 0 518 773 beschrieben sind.

Darüber hinaus können die vorgenannten kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen auch weitere Hilfsstoffe enthalten, die ausgewählt sind aus nicht-ionischen, anionischen, kationischen oder amphoteren Emulgatoren, Verdickungsmitteln, Hydratationsmitteln, Weichmachern, Konservierungsmitteln, Farbstoffen, Trübungsmitteln, Mitteln zur Regelung des pH-Wertes, Treibmitteln und Parfüms.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen liegen in Form einer Salbe, einer Creme, eines Gels, eingebettet in Liposomen, eines Öls, einer Milch, eines festen Stifts oder als Aerosol vor.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung als hydrophobe Salbe, als wasseraufnehmende Salbe oder als hydrophile Salbe vorliegen. Für ihren Einsatz als Oberflächensalbe kommen bei den hydrophoben Salben als Salbengrundlage sowohl Paraffinkohlenwasserstoffe, wie z.B. Paraffine oder als auch Polyalkylsiloxane, oder Lipidstoffe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs wie z. B. hydrierte Öle, mittelkettige Triglyzeride, oder Partialglyzeride, oder Wachse und dünnflüssige Ester und schließlich Fettalkohole und Fettsäuren in Betracht. Bei den hydrophilen Salben kommt als Salbengrundlage Macrogole d.h. PEG oder POE Polymerisate in Betracht. In diesem Zusammenhang verweisen wir beispielhaft auf die Monographie Arzneimittel-formenlehre von Frau Schöffling-Krause, Stuttgart 1998, S. 310 - 319 sowie S. 328 - 337 und die dort beschriebenen Substanzen und Herstellmethoden und von Bauer, Pharmazeutische Technologie Stuttgart 1986, S. 312 - 323, 330 - 331.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung als hydrophobe (=lipophile: W/O) oder hydrophile (O/W) Creme vorliegen. Wiederum verweisen wir beispielhaft auf die vorgenannte Monographie von Schöffling-Krause, S. 320 – 324 und von Bauer, S. 323 – 328, 331 – 332.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung als Gel in Form eines hydrophoben oder hydrophilen Gels vorliegen. Unter hydrophobe Gele fallen auf Basis von flüssigem Paraffin und Polyethylen oder fette Öle mit Zusätzen, unter hydrophile Gele fallen die Hydrogele auf Basis von Polyacrylaten und Acrylsäure oder auf Basis von Cellulosethern. Wir verweisen hierzu beispielhaft auf die vorgenannte Monographie von Schöffling-Krause, S. 324 – 327 und von Bauer, S. 329 – 330.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform und sofern die NO-freisetzende Verbindung gegenüber Sauerstoff sehr empfindlich sein sollte, kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung als kolloiddisperses System vorliegen, wobei Kolloide als Träger für diese Verbindungen dienen. Der Einsatz derartiger Arzneimittel aus Liposomen zur topischen pharmazeutischen oder kosmetischen Anwendung ist dem Fachmann bekannt. Wir verweisen hierzu beispielhaft auf die vorgenannte Monographie von Schöffling-Krause, S. 251 – 254, sowie von Bauer, S. 563 – 570.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels kann die Zusammensetzung als Öl auf Basis wenigstens eines Fettsäureesters eines mineralischen oder fetten Öls vorliegen. Derartige Substrate werden üblicherweise als Hautöle bezeichnet, wir verweisen beispielsweise auf die Übersicht bei G.A. Nowak, „Die kosmetischen Präparate“.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung als Milch, das heißt als Öl in Wasser Emulsion vorliegen. Wir verweisen auf die entsprechenden Kapitel aus Nowak zu Toilettmilchen, flüssige Emulsionen sowie auf die vorgenannte Monographie von Schöffling-Krause, S. 270 – 286 sowie auf Bauer, S. 237 – 262.

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann die Zusammensetzung als Aerosoldispersion vorliegen, also entweder als Druckgasaerosol oder als Pumpaerosol. Wir verweisen diesbezüglich auf Schöffling-Krause, S. 289 – 302, auf Bauer, S. 303 – 310 sowie auf die Monographie von Nowak und dort das Kapitel Aerosole.

Wie dem Fachmann auf diesem Gebiete bekannt, können alle vorgenannten pharmazeutischen oder kosmetischen galenischen Darreichungsformen in an sich bekannter Weise aus der entsprechenden wäßrigen und/oder Fettphase durch Vermischen und gegebenenfalls homogenisieren mit der NO-freisetzenden Verbindung erhalten werden.

Therapie und Prophylaxe von Hauterkrankungen

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung, die wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung enthält, kann zur Behandlung und Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von 1mm bis 1 nm, vorzugsweise 400 nm – 200 nm, hervorgerufenen Dermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen eingesetzt werden. Die Behandlung und Prophylaxe von Hauterkrankungen bzw. der Haut kann sowohl am Menschen als auch an jedem Säugetier oder Vogel vorgenommen werden, bevorzugt ist die Anwendung beim Menschen und bei Haus- und Nutztieren, beispielsweise Hunden, Pferden, Schweinen, Rindern, Kälbern, Ziegen, Schafen, wobei die Anwendung am Menschen besonders bevorzugt ist.

Hierunter sind einerseits die durch elektromagnetische Strahlung hervorgerufenen Dermatosen ausgewählt aus Combustio, Erythema solare, Lichtdermatosen z.B. Phytophotodermatitis, photoallergisches Kontaktekzem, polymorphe Lichtdermatose oder Lichturtikaria und Kollagenosen wie z.B. cutaner oder systemischer Lupus erythematoses zu verstehen.

Andererseits handelt es sich bei den hyperproliferativen Dermatosen um Psoriasis vulgaris, seborrhoische Keratosen, Keratoakanthome Hyperproliferationsdermatosen aus dem gleichen Formenkreis. Nicht Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demgegenüber die Behandlung von Tumorerkrankungen mit NO-freisetzenden Verbindungen, also als Mittel mit zytotoxischer oder zytostatischer Wirkung. Vielmehr bewirkt die NO-freisetzende Verbindung bei derartigen Dermatosen eine differenzierungsauslösende Wirkung auf Keratinozyten der Haut, dieses Wirkprinzip soll hier ausgenutzt werden.

Kosmetikum

Der vorliegenden Erfindung liegt schließlich die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden bereitzustellen und zugleich bei der Anwendung eine Bräunungsverstärkung (Pigmentierung) hervorzurufen.

Dieses betrifft ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man vor oder während der Bestrahlung eine wirksame Menge wenigstens einer NO-freisetzenden Verbindung enthaltenden kosmetischen Zusammensetzung mit der Hautoberfläche kontaktiert.

Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend durch Herstellungs- und Anwendungsbeispiele erläutert. Hierin werden Teile stets als Gewichtsteile angegeben. Die Messung des molaren NO-Anteils in der Zusammensetzung erfolgt nach bekannten Verfahren, beispielsweise durch Extraktion der NO-freisetzenden Substanzen mit geeigneten Lösemitteln direkt mit chromatographischen Methoden wie HPLC, Kapillar-elektrophorese oder anderen analytischen Methoden. Die Freisetzung von NO kann beispielsweise entweder direkt aus der Creme mittels einer selektiven NO-Elektrode (z.B. IsoNO, World Precision Instruments, Sarasot, FL. USA), sowie elektrochemischer Methoden oder Elek-

tronen-Spin-Resonanz oder mittels Chemilumineszenz z.B. nach Erhitzen oder UV-Bestrahlung der Creme nachgewiesen werden. Im Falle einer notwendigen enzymatischen Umsetzung der Substanz kann auch nach entsprechender wäßriger Extraktion in der Zellkultur die Aktivität der Guanylat-cyclase über Erhöhung des cGMP-Spiegels gemessen werden (Methods in Nitric Oxide Research; Hrsg.: M. Feelish und J. Stamler, John Wiley & Sons, Chichester, 1996).

Herstellungsbeispiel 1 (Basiscreme DAC mit S-Nitroso-Thioglyzerin):

In 100 g einer Basiscreme mit einer Fettphase aus 25,5 g weißem Vaseline, 7,5 g mittelkettigen Triglyzeriden, 4,0 g Glycerinmonostearat und 6,0 g Cetylalkohol und einer Wasserphase aus 7,0 g Macrogol-1000 Glycerolmonostearat, 10,0 g Propylenglycol und 40,0 g Wasser als Rest wurden 9 ml einer 1 M Stammlösung S-Nitroso-Thioglyzerin (SNOTG), hergestellt nach W.R. Mathews, S.W. Kerr J. Pharmacol. Exp. Ther.. 267 (1993), 1529-1537 mit einer Endkonzentration von 80 mM bei Raumtemperatur (20 °C) unter gutem Umrühren beigemischt, wodurch die Zusammensetzung eine rote Farbe annahm.

Herstellungsbeispiel 2 (hydrophobes Basisgel DAC mit S-Nitroso-Thioglyzerin):

In 100 g eines hydrophoben Basisgels, erhalten durch Umsetzung von 5 Teilen Polyethylenen und 95 Teilen dickflüssigem Paraffin werden 9 ml einer 1 M Stammlösung S-Nitroso-Thioglyzerin (SNOTG) in einer Endkonzentration von 80 mM bei Raumtemperatur (20 °C) unter gutem Umrühren beigemischt.

Herstellungsbeispiel 3 (Basiscreme DAC mit Natriumnitrit)

Die Herstellung erfolgte entsprechend Herstellungsbeispiel 1, allerdings wurden 100 g der Creme 2 ml einer 1 M Stammlösung von Natriumnitrit (Endkonzentration 20 mM) zugesetzt.

Herstellungsbeispiel 4 (hydrophobes Gel mit Natriumnitroprussiat)

Die Herstellung erfolgte entsprechend Herstellungsbeispiel 2, allerdings wurden 100 g des hydrophoben Gels 2 ml einer 1 M Stammlösung von Natriumnitroprussiat (Endkonzentration 20 mM) zugesetzt.

Herstellungsbeispiel 5 (Creme mit S-Nitroso-Thioglyzerin als Kosmetikum)

Herstellungsbeispiel 1 wurde wiederholt und zusätzlich 0,5 g Tocopherolacetat als kosmetisch wirksamen Stoff zugefügt.

Anwendungsbeispiel (*in vivo* Studie der Behandlung bei Einwirkung von UV-Strahlung bei gesunden Probanden sowie bei cutanen Lupus erythematosus und bei polymorpher Lichtdermatose):

Es wurden insgesamt sieben gesunde Probanden getestet (Probanden 1 - 7). Diese waren von unterschiedlichem Hauttyp (s. nachstehende Definition), unterschiedlichem Alter (von 20 bis 53), beiderlei Geschlechts (3m, 4w). Alle Probanden wurden mit der identischen Basiscreme gemäß Herstellungsbeispiel 1 behandelt. Daraufhin wurden alle Personen mit 100 J/cm² UVA (Bestrahlungsquelle: UVASUN 3000) bestrahlt. und/oder mit 150 mJ/cm² UVB (Bestrahlungsquelle UV 800). Die Bestrahlungen wurden in rechteckigen Fenstern von etwa 3 cm x 6 cm am unteren Rücken vorgenommen.

Wie der nachfolgenden tabellarischen Übersicht im einzelnen zu entnehmen ist, profitierten alle Probanden von der entzündungsunterdrückenden Wirkung der NO freisetzenden Verbindung bei Langzeit-Beobachtung, die meisten profitierten von der Bräunungsverstärkung (Pigmentierung) bei UVA.

Bei Proband 7 sind die Ergebnisse 24 h nach Testung noch nicht evident, hier ist leider die Beobachtung an Tag 4 nicht protokolliert worden, es existieren aber Notizen, die ebenfalls positive Effekte aufzeigen. Dieser Proband ist auch

deshalb interessant, da es sich hier um einen Atopiker mit Asthma und vielerlei allergischen Beschwerden handelt.

Proband 8 ist ein Patient mit einem cutanen Lupus erythematoses, der ebenfalls deutlich profitierte.

Proband 9 ist ein Patient mit einer polymorphen Lichtdermatose, der von der NO-Anwendung sehr eindrucksvoll profitierte (Papeln).

Legende zur nachstehenden Tabelle:

- Ø nicht getestet
- ▲ streifig
- E+ Erythem gerade sichtbar
- E++ starkes Erythem
- E+++ Erythem mit Infiltrat
- P+ Pigmentierung gerade sichtbar
- P++ starke Pigmentierung
- P+++ sehr starke Pigmentierung

Üblicherweise werden die Hauttypen I bis VI unterschieden, die Untersuchung berücksichtigt die Hauttypen II bis V (vgl W. Umbach, Kosmetik Stuttgart 1988, S. 121):

- Hauttyp I immer Erythem, keine Bräunung
- Hauttyp II immer Erythem, manchmal Bräunung
- Hauttyp III manchmal Erythem, immer Bräunung
- Hauttyp IV kein Erythem, immer Bräunung
- Hauttyp V dunkelhäutige Rassen
- Hauttyp VI Schwarze

Proband	Hauttyp	Ablesezeitpunkt	UVA NO-Donor / Basis DAC	UVA+UVB NO-Donor / Basis DAC	UVB NO-Donor / Basis DAC
1	IV	post UV 24h post UV	Ø	Ø	(E+) / - - / (E+)
2	III	post UV 24h post UV 4d post UV	P++ > P++ (E+) P+ > P+ P+ > P+	P++ / P++ (E+) E++ P+ / E++ P++ / P++ E+	- / - E++ = E++ E+ < E++
3	III	post UV 24h post UV	P++ (E+) / P++ P++ > P++	P++ E+ > P++ E+ P++ / P++ E+	- / - (E+) / E+
4	II	post UV 24h post UV	P++ (E+) / P++ P++ > P++	P++ E+ > P++ E+ P++ / P++ E+	- / - (E+) flick. / E+ flick.
5	II	post UV 24h post UV	Ø	P+ E+ / P+ E++ > E++	- / - E+ < E+
6	II	post UV 24h post UV 4 d post UV	P++ > P+ E+ P+ > (P+) E+ P+ > P+	P++ / P++ E+ E++ / E++ P++ / E++	- / - (E+) < E+ E+ < E+
7	II	post UV 24h post UV	P+ E+ > P+ E+ P+ E+ / P+	P+ E+ > P+ E+ E++▲ P+ / E++▲ P+	- / - (E+) flick. / (E+) flick.
8	III	post 1. UV 24h post 1. UV	P++ < P++ P+ > P+	P++ < P++ P+ > P+ E+	E+ flücht. / - - / E+(+)
9	II	post 1. UV 24h post 1. UV	P++ / P++ P++ = P++ Papeln < Papeln	P++ < P++ P++ E+ / P++ E+ Papeln > Papeln	E+ flick. > E+ flick. - / E+, Papeln

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung als topisch verabreichbares, am Ort der Applikation wirkendes Mittel mit biologischer Wirkung, wobei als NO-freisetzende Verbindung L-Arginin, seine Salze und Derivate, sowie NO-Polyethylenimincellulose ausgenommen sind.
2. Zusammensetzung, insbesondere nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit kosmetischer Wirkung.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit pharmazeutischer Wirkung.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie 1 µmol bis 200 mmol, vorzugsweise 5 µmol bis 100 mmol, der NO-freisetzenden Verbindung bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung enthält
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie 1 µmol bis 200 mmol, vorzugsweise 10 µmol bis 100 mmol der NO-freisetzenden Verbindung, bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung enthält.
6. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich bei der NO-freisetzenden Verbindung um eine unter

physiologischen Bedingungen spontan NO-freisetzende, biochemisch oder physikalisch NO-freisetzende Verbindung handelt.

7. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** die NO-freisetzende Verbindung ausgewählt ist aus anorganischen und/oder organischen Verbindungen, wobei die organischen Verbindungen ausgewählt sind aus der Klasse der S-Nitrosothiole sowie der Addukte von Stickstoffmonoxid mit einem Nucleophil (z.B. Diazeniumdiolate).
8. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 5 - 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie weiterhin 0,5 Gew.-% bis 20 Gew.-% Lichtschutzmittel für UV-A und oder UV-B, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, enthalten, wobei das Lichtschutzmittel vorzugsweise ausgewählt ist aus der Klasse bestehend aus Benzylidencampferderivaten, Dibenzoylmethanderivaten, Benzotriazolderivaten, Triazinderivaten, p-Aminobenzoesäurederivaten, Zimtesterderivaten, Salicylsäurederivaten, Anthranilsäurederivaten, Urocaninsäurederivaten, Benzophenonderivaten und/oder Benzimidazolsulfonsäurederivaten.
9. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie weiterhin einen Träger enthält, der mindestens eine Fettphase auf Basis mineralischer, pflanzlicher oder tierischer Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen aufweist.
10. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie in Form einer Salbe, einer Creme, eines Gels, eingebettet in Liposomen, eines Öls, einer Milch, eines festen Stifts oder als Aerosols vorliegen.
11. Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von

- 1 mm bis 1 nm, vorzugsweise 400 nm – 200 nm, hervorgerufenen Hautschäden und Lichtdermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen, wie z.B. Psoriasis vulgaris oder seborrhoische Keratosen.
12. Verwendung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die durch elektromagnetische Strahlung hervorgerufenen Dermatosen ausgewählt sind aus Combustio, Erythema solare, Lichtdermatosen oder Kollagenosen wie z.B. cutanen oder systemischen Lupus erythematoses.
13. Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung als kosmetisches Produkt.
14. Verfahren zur kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden, **dadurch gekennzeichnet, daß** man vor oder während der Bestrahlung eine wirksame Menge wenigstens einer NO-freisetzenden Verbindung enthaltenden kosmetischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 2 oder 5 – 10 mit der Hautoberfläche kontaktiert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08067

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K7/42 A61K9/00 A61P17/16 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 05 881 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 3 March 1994 (1994-03-03) column 2, line 44 -column 4, line 65; claims 1,16	1,3,6,10
X	ORMEROD A D ET AL: "THE INFLAMMATORY AND CYTOTOXIC EFFECTS OF A NITRIC OXIDE RELEASING CREAM ON NORMAL SKIN" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, vol. 113, no. 3, September 1999 (1999-09), pages 392-397, XP000925553 ISSN: 0022-202X abstract	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 February 2001

Date of mailing of the international search report

14/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08067

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENRATH J ET AL: "SUBSTANCE P AND NITRIC OXIDE MEDIATE WOUND HEALING OF ULTRAVIOLET PHOTODAMAGED RAT SKIN: EVIDENCE FOR AN EFFECT OF NITRIC OXIDE ON KERATINOCYTE PROLIFERATION" ----- NEUROSCIENCE LETTERS, IE, LIMERICK, vol. 200, no. 1, 10 November 1995 (1995-11-10), pages 17-20, XP000610409 ISSN: 0304-3940 page 19, right-hand column -page 20, left-hand column	11
X	FR 2 740 339 A (OREAL) 30 April 1997 (1997-04-30) claims 1,3,6; example 6 -----	1,11,13
A	US 5 519 020 A (PULFER SHARON ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) cited in the application claims 1,6,8 -----	1
A	US 5 814 666 A (GREEN SHAWN J ET AL) 29 September 1998 (1998-09-29) cited in the application column 15, line 50 - line 56; claim 1 -----	1,13
A	DE 44 20 523 A (CASSELLA AG) 14 December 1995 (1995-12-14) cited in the application claim 1 -----	1
A	US 5 770 645 A (STACK RICHARD S ET AL) 23 June 1998 (1998-06-23) claim 1 -----	1
P,X	US 6 103 275 A (BALABAN ALEXANDRU T ET AL) 15 August 2000 (2000-08-15) claim 12 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 00/08067

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4305881 C	03-03-1994	WO 9418966 A	01-09-1994
FR 2740339 A	30-04-1997	CA 2222303 A	01-05-1997
		EP 0859591 A	26-08-1998
		WO 9715280 A	01-05-1997
		JP 10511404 T	04-11-1998
		JP 3110050 B	20-11-2000
		NO 976142 A	03-06-1998
US 5519020 A	21-05-1996	AU 688627 B	12-03-1998
		AU 3971595 A	23-05-1996
		CA 2203901 A	09-05-1996
		EP 0788308 A	13-08-1997
		JP 10508305 T	18-08-1998
		NO 971926 A	10-06-1997
		WO 9613164 A	09-05-1996
US 5814666 A	29-09-1998	AU 7972294 A	01-05-1995
		WO 9509612 A	13-04-1995
		AU 3969793 A	18-11-1993
		WO 9320806 A	28-10-1993
DE 4420523 A	14-12-1995	NONE	
US 5770645 A	23-06-1998	AU 714972 B	13-01-2000
		AU 3967797 A	25-02-1998
		EP 0914348 A	12-05-1999
		WO 9805689 A	12-02-1998
US 6103275 A	15-08-2000	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08067

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48 A61K7/42 A61K9/00 A61P17/16 A61P17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 05 881 C (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 3. März 1994 (1994-03-03) Spalte 2, Zeile 44 - Spalte 4, Zeile 65; Ansprüche 1,16	1,3,6,10
X	ORMEROD A D ET AL: "THE INFLAMMATORY AND CYTOTOXIC EFFECTS OF A NITRIC OXIDE RELEASING CREAM ON NORMAL SKIN" JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, NEW YORK, NY, US, Bd. 113, Nr. 3, September 1999 (1999-09), Seiten 392-397, XP000925553 ISSN: 0022-202X Zusammenfassung	1



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. Februar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/02/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int: ionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08067

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BENRATH J ET AL: "SUBSTANCE P AND NITRIC OXIDE MEDIATE WOUND HEALING OF ULTRAVIOLET PHOTODAMAGED RAT SKIN: EVIDENCE FOR AN EFFECT OF NITRIC OXIDE ON KERATINOCYTE PROLIFERATION" NEUROSCIENCE LETTERS, IE, LIMERICK, Bd. 200, Nr. 1, 10. November 1995 (1995-11-10), Seiten 17-20, XP000610409 ISSN: 0304-3940 Seite 19, rechte Spalte -Seite 20, linke Spalte	11
X	FR 2 740 339 A (OREAL) 30. April 1997 (1997-04-30) Ansprüche 1,3,6; Beispiel 6	1,11,13
A	US 5 519 020 A (PULFER SHARON ET AL) 21. Mai 1996 (1996-05-21) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,6,8	1
A	US 5 814 666 A (GREEN SHAWN J ET AL) 29. September 1998 (1998-09-29) in der Anmeldung erwähnt Spalte 15, Zeile 50 - Zeile 56; Anspruch 1	1,13
A	DE 44 20 523 A (CASSELLA AG) 14. Dezember 1995 (1995-12-14) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1
A	US 5 770 645 A (STACK RICHARD S ET AL) 23. Juni 1998 (1998-06-23) Anspruch 1	1
P,X	US 6 103 275 A (BALABAN ALEXANDRU T ET AL) 15. August 2000 (2000-08-15) Anspruch 12	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08067

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4305881 C	03-03-1994	WO 9418966 A	01-09-1994
FR 2740339 A	30-04-1997	CA 2222303 A	01-05-1997
		EP 0859591 A	26-08-1998
		WO 9715280 A	01-05-1997
		JP 10511404 T	04-11-1998
		JP 3110050 B	20-11-2000
		NO 976142 A	03-06-1998
US 5519020 A	21-05-1996	AU 688627 B	12-03-1998
		AU 3971595 A	23-05-1996
		CA 2203901 A	09-05-1996
		EP 0788308 A	13-08-1997
		JP 10508305 T	18-08-1998
		NO 971926 A	10-06-1997
		WO 9613164 A	09-05-1996
US 5814666 A	29-09-1998	AU 7972294 A	01-05-1995
		WO 9509612 A	13-04-1995
		AU 3969793 A	18-11-1993
		WO 9320806 A	28-10-1993
DE 4420523 A	14-12-1995	KEINE	
US 5770645 A	23-06-1998	AU 714972 B	13-01-2000
		AU 3967797 A	25-02-1998
		EP 0914348 A	12-05-1999
		WO 9805689 A	12-02-1998
US 6103275 A	15-08-2000	KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. März 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/21148 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/48,
7/42, 9/00, A61P 17/16, 17/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08067

(22) Internationales Anmeldedatum:
18. August 2000 (18.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 45 484.1 22. September 1999 (22.09.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: KOLB-BACHOFEN, Victoria [DE/DE]; Konrad Hagius Str. 7, 40593 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRÖNCKE, Klaus-Dietrich [DE/DE]; Oberer Hang 15, 40699 Erkrath (DE). KUHN, Annegret [DE/DE]; Breul 28, 48143 Münster (DE).

(74) Anwalt: SIECKMANN, Ralf; Schumannstrasse 97-99, 40237 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- mit geänderten Ansprüchen und Erklärung

Veröffentlichungsdatum der geänderten Ansprüche und
Erklärung: 6. Juni 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NO-LIBERATING TOPICALLY APPLICABLE COMPOSITION AS BIOLOGICAL AGENT, PRODUCTION AND UTILIZATION THEREOF AS DERMATOLOGICAL AND/OR COSMETIC PRODUCT

(54) Bezeichnung: NO-FREISETZENDE TOPISCH APPLIZIERBARE ZUSAMMENSETZUNG ALS BIOLOGISCHES MITTEL, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS DERMATIKA UND/ODER KOSMETIKA

(57) Abstract: The invention relates to a composition containing at least one NO-liberating compound for use as a topically administered agent which is biologically active at the site of application. Said composition does not contain L-arginine, salts and derivatives thereof, and also NO-polyethylenimine cellulose used in the field of pharmacy and / or cosmetics. Said invention relates to the application of a composition containing at least one pharmacologically compatible NO-liberating compound for therapy and prophylaxis of skin damage produced by electromagnetic radiation having a wavelength between 1 nm to 100 nm, preferably 400 nm - 200 nm, or photodermatoses or hyperproliferative dermatoses. Said invention also relates to a method for cosmetic treatment to protect the skin from damage by ultraviolet light, whereby prior to or during irradiation an active amount of a cosmetic composition of the aforementioned type containing at least one NO-liberating compound is applied to the surface of the skin.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit biologischer Wirkung am Ort der Applikation, ausgenommen L-Arginin, seine Salze und seine Derivate, weiter ausgenommen NO-Polyethylenimincellulose in der Pharmazie und / oder Kosmetik, die Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von 1 nm bis 100 nm, vorzugsweise 400 nm - 200 nm, hervorgerufenen Hautschäden oder Lichtdermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen und schließlich ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden, wobei man vor oder während der Bestrahlung eine wirksame Menge wenigstens einer NO-freisetzenden Verbindung enthaltenden kosmetischen Zusammensetzung vorgenannter Art mit der Hautoberfläche kontaktiert.

WO 01/21148 A1

GEÄNDERTE ANSPRÜCHE

[beim Internationalen Büro am 3. April 2001 (03.04.01) eingegangen;
ursprünglicher Anspruch 1 geändert;
alle weiteren Ansprüche unverändert (3 Seiten)]

1. Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung als topisch verabreichbares, am Ort der Applikation wirkendes Mittel mit biologischer Wirkung, wobei als NO-freisetzende Verbindung L-Arginin, seine Salze und Derivate, 7-Nitroindazol sowie NO-Polyethylenimin-cellulose ausgenommen sind.
2. Zusammensetzung, insbesondere nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit kosmetischer Wirkung.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Verwendung als topisch verabreichbares Mittel mit pharmazeutischer Wirkung.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie 1 µmol bis 200 mmol, vorzugsweise 5 µmol bis 100 mmol, der NO-freisetzenden Verbindung bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung enthält.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie 1 µmol bis 200 mmol, vorzugsweise 10 µmol bis 100 mmol der NO-freisetzenden Verbindung, bezogen auf 100 g der Gesamtzusammensetzung enthält.

6. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** es sich bei der NO-freisetzenden Verbindung um eine unter physiologischen Bedingungen spontan NO-freisetzende, biochemisch oder physikalisch NO-freisetzende Verbindung handelt.
7. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** die NO-freisetzende Verbindung ausgewählt ist aus anorganischen und/oder organischen Verbindungen, wobei die organischen Verbindungen ausgewählt sind aus der Klasse der S-Nitrosothiole sowie der Addukte von Stickstoffmonoxid mit einem Nucleophil (z.B. Diazeniumdiolate).
8. Zusammensetzung nach Anspruch 2 oder 5 - 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie weiterhin 0,5 Gew.-% bis 20 Gew.-% Lichtschutzmittel für UV-A und oder UV-B, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, enthalten, wobei das Lichtschutzmittel vorzugsweise ausgewählt ist aus der Klasse bestehend aus Benzylidencampferderivaten, Dibenzoylmethanderivaten, Benzotriazolderivaten, Triazinderivaten, p-Aminobenzoessäurederivaten, Zimtesterderivaten, Salicylsäurederivaten, Anthranilsäurederivaten, Urocaninsäurederivaten, Benzophenonderivaten und/oder Benzimidazolsulfonsäurederivaten.
9. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie weiterhin einen Träger enthält, der mindestens eine Fettphase auf Basis mineralischer, pflanzlicher oder tierischer Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen aufweist.
10. Zusammensetzung nach vorstehenden Ansprüchen, **dadurch gekennzeichnet, daß** sie in Form einer Salbe, einer Creme, eines Gels, eingebettet in Liposomen, eines Öls, einer Milch, eines festen Stifts oder als Aerosols vorliegen.

11. Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine pharmakologisch verträgliche NO-freisetzende Verbindung zur Behandlung und Prophylaxe von durch elektromagnetische Strahlen einer Wellenlänge von 1 mm bis 1 nm, vorzugsweise 400 nm – 200 nm, hervorgerufenen Hautschäden und Lichtdermatosen oder hyperproliferativen Dermatosen, wie z.B. Psoriasis vulgaris oder seborrhoische Keratosen.
12. Verwendung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** die durch elektromagnetische Strahlung hervorgerufenen Dermatosen ausgewählt sind aus Combustio, Erythema solare, Lichtdermatosen oder Kollagenosen wie z.B. cutanen oder systemischen Lupus erythematoses.
13. Verwendung einer Zusammensetzung, enthaltend wenigstens eine NO-freisetzende Verbindung als kosmetisches Produkt.
14. Verfahren zur kosmetischen Behandlung zum Schutz der Haut gegen durch ultraviolette Strahlen verursachte Schäden, **dadurch gekennzeichnet, daß** man vor oder während der Bestrahlung eine wirksame Menge wenigstens einer NO-freisetzenden Verbindung enthaltenden kosmetischen Zusammensetzung gemäß Anspruch 2 oder 5 – 10 mit der Hautoberfläche kontaktiert.

IN ARTIKEL 19 (1) GENANNT ERKLÄRUNG

Die DE 43 05 881 C1 betrifft gemäß Beschreibungseinleitung ein transdermales therapeutisches System zur systemischen und topischen Verabreichung von Wirkstoffen, welche geeignet sind, die Stickoxid(NO)-Konzentration im menschlichen Organismus zu erhöhen.

Hierbei handelt es sich insbesondere um ein Pflaster gemäß Anspruch 11 in Verbindung mit dem die Spalten 2 und 3 überbrückenden Absatz, welches zur Behandlung einer Reihe von Krankheiten, wie sie in den Ansprüchen 17 bis 23 definiert sind, verabreicht werden soll, die alle einen Wirkort entfernt von Epidermis und Dermis haben, also nicht wie im Sinne der vorliegenden Erfindung eine lokale kutane Wirkung. Diese wären auch bei einem System zur Durchschleusung durch Epidermis und Dermis nicht sinnvoll, wie es in diesem Stand der Technik gefordert wird. Insofern wird durch diesen Stand der Technik die vorliegende Erfindung, wie beansprucht, weder vorbeschrieben noch nahegelegt.

Der Artikel von Ormerod et al aus dem JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY, Band 113, Nr. 3, September 1999, Seite 392ff berichtet über Befunde zu adversen, entzündungsfördernden Wirkungen einer NO-freisetzenden Creme, die nach Applikation einer angesäuerten Ascorbinsäure und Nitrit enthaltenden Formulierung unter Okklusion (gasdichter Verschluss) über 1 bis 2 Tage beobachtet worden (siehe Abschnitt MATERIALS AND METHODS „both sites were then occluded with adhesive plastic and the procedure repeated every 8 h“). Bei den beobachteten adversen Reaktionen scheint die Okklusion das entscheidende Problem darzustellen. Die gleiche Gruppe hatte nach Anwendung genau dieser Creme ohne Okklusion zur Bekämpfung von Hautinfektionen keinerlei negative Wirkung, außer einer leichten temporären Braunfärbung. Wir verweisen beispielsweise auf : Davidson et al. *A topical nitric oxide-generating therapy for cutaneous leishmaniasis*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 94, 319-322 (2000) sowie: Ormerod et al., *Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream*. Br. J. Dermatol. 141, 1051-1053 (1999) sowie: Weller et al. *A randomized trial of acidified nitrite cream in the*

treatment of tinea pedis. J. Am Acad. Dermatol. 38, 559-563 (1998). Insofern ist Gegenstand dieses Standes der Technik primär die Bekämpfung von Infektionen, allerdings nicht der Einsatz einer NO-freisetzenden Verbindung als topisch verabreichbares am Ort der Applikation wirkendes Mittel mit biologischer Wirkung, also einer primär pigmentierungsfördernden Wirkung.

Die Publikation von **Benrath et al.** aus den Neuroscience letters, Band 200, Nr. 1 vom 10. November 1999, Seite 17 – 20 betrifft die Applikation eines NO-Synthase Inhibitors (L-NAME), wie er auf Seite 18, linke Spalte, Zeile 2 – 4 definiert ist, nach einer Breitband-UV-Bestrahlung von Ratten mit einer leichten Vergrößerung des nekrotischen Bereiches korreliert, sowie mit einer Reduktion eines Proliferationssignals (siehe Abstract i.V. mit Figur 2). Weiter wird in der Diskussion vermutet, dass diese nachteilige Wirkung von L-NAME auf eine Hemmung der Angiogenese und der Keratinozytenproliferation zurückzuführen sei (Seite 19, rechte Spalte, 1. vollständiger Absatz). Dazu ist anzumerken, dass von der Applikation eines Inhibitors mit präferentieller Wirkung auf endotheliale NO-Synthase keineswegs automatisch auf die entgegengesetzte Wirkung bei lokaler Applikation von NO-freisetzenden Substanzen geschlossen werden kann, und auch kann dieser Tierversuch nicht automatisch auf eine entsprechende Wirkung auf humaner Kutis übertragen werden. Die Schlussfolgerungen sind rein statistischer, also korrelativer Art und ohne jede Dosis-Wirkbeziehung. Schließlich ist auch noch zu berücksichtigen, dass in dieser Arbeit nur über eine kurative Wirkung, also eine Wundheilung, aber nicht über eine präventive Wirkung, also eine Vermeidung von Sonnenbrand berichtet wird.

Insofern legt auch dieses Papier den Gegenstand der vorliegenden Anmeldung wie beansprucht weder vorweg, noch legt sie ihn nahe.

Die **FR 2 740 339 A1** betrifft die Anwendung wenigstens eines NO-Synthase Inhibitors in einer kosmetischen Zusammensetzung als Wirkstoff zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung empfindlicher Haut (Anspruch 1). Ausführungsbeispiel 6 betrifft eine Öl-in-Wasser Emulsion einer Sonnenpflegecreme, die neben üblichen Kosmetika den NO-Synthase Inhibitor 7-Nitroindazol in einer Menge von 0,5 % enthält. Jegliche im Patent angeführte Substanzen, beispielsweise das N-Monomethyl-Arginin (NMMA), N-Dimethyl-Arginin (NDMA) sowie 7-Nitroindazol sind, wie im Fall der ersten beiden Substanzen, unspezifische Hemmstoffe für alle NO-Synthasen und bei der letzten Substanz ein relativ spezifischer Hemmstoff für neuronale NO-Synthase.

Damit ist in dieser Patentanmeldung genau das entgegengesetzte Prinzip beansprucht, wie in der vorliegenden Erfindung.

Insofern nimmt auch diese Offenlegungsschrift den Gegenstand der vorliegenden Erfindung weder in allen Aspekten vorweg, noch legt sie ihn nahe.

Die **US-A-6,103,275** beansprucht gemäß Hauptanspruch ein Verfahren zur therapeutischen Anwendung von NO, wobei das Verfahren darin besteht, dass zunächst ein Nitritsalz und eine biokompatible Reduziersubstanz enthaltendes Gel und ein zweites Gel mit einer Säure mit einem pKa-Wert zwischen 1 und 4 auf den Körper in einer solchen Menge aufgetragen werden, dass der lokale Blutfluss erhöht wird. Dieses Verfahren entspricht im wesentlichen dem bereits vorstehend in der Publikation von OMEROD beschriebenen Feststellung.

Auch hierdurch wird der Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wie beansprucht, nicht--vorweggenommen. Da diese Druckschrift nur voreingereicht, aber nachveröffentlicht ist, muss auf eine erfinderische Tätigkeit hier nicht eingegangen werden.

THIS PAGE BLANK (USPTO)